

# マウス造血臓器に対する性ホルモンの影響について Estrogenを中心として

著者	高橋 雄逸
号	284
発行年	1965
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/18149">http://hdl.handle.net/10097/18149</a>

氏 名                      たか      はし      ゆう      いつ  
                                 高      橋      雄      逸

授 与 学 位                      医      学      博      士

学 位 授 与 年 月 日                      昭 和 4 0 年 3 月 5 日

学位授与の根拠法規                      学位規則第 5 条第 2 項

最      終      学      歴                      昭 和 3 3 年 3 月      東北大学医学部卒業

学 位 論 文 題 目                      マウス造血臓器に対する性ホルモンの影響  
                                 について

                                 Estrogen を中心として

論文審査委員      東北大学教授      九      嶋      勝      司

                                 東北大学教授      赤      崎      兼      義

## 論文内容要旨

性ホルモンが造血機能、特に赤血球系の造血に対して何等かの役割を果していること、即ち *Androgen* が造血促進的に、*Estrogen* が抑制的に作用する事は、実験的及び臨床的諸事実より予想されているところである。しかし性ホルモンが造血臓器に具体的にどのような影響を及ぼしているかは未だ詳かでない。そこで私は骨髓が *Estrogen* に最も反応しやすいといわれるマウスを用いて、この点を追求した。

生後3週の雄系雄マウスに性ホルモンを筋注した。投与方法は、*Estrogen* は①  $\beta$ -*Estradiol benzoate* (*Progyron B*) を1回0.1mg 週3回注、② *depo-Estradiol cyclopentylpropionate* (デボ女性) を1回0.3mg 3週毎に注、の2種とし、*Androgen* は *Deposteron* (*Testosterone undecenoate*, *T. valerianate* 及び *T. acetate* の合剤) を1回0.9mg 又は 9.0mg 3週毎注の2種とした。又、一部のマウスでは *Estrogen* と *Androgen* の併用投与を行ない、デボ女性1回0.3mg 3週毎注に対し *Deposteron* を同時に1回0.9mg, 4.5mg 及び 9.0mg の3種とした。これらの性ホルモンを投与したマウスについて、毎週又は隔週に体重及び脾重量の測定、末梢血液像の検査、大腿骨、肝及び脾の組織学的検査を行なつた。又、*Progyron B* を8週間投与した群について  $Fe^{59}$  0.5  $\mu$ Ci を腹腔内に注射し、以後経時的に屠殺し、48時間にわたり大腿骨、肝及び脾の  $Fe^{59}$  摂取率を測定した。

生後5週迄は性ホルモンの投与により、成長に伴う体重や脾重量の増加傾向は影響を受けないが、以後デボ女性投与群では体重の増加は頭打ちとなり、逆に脾の重量は対照群や *Deposteron* 投与群より増加が著明となり、生後10週目には対照の3倍以上に達するものも出現した。*Deposteron* 投与群では対照とほぼ同一の推移を示した。末梢血液像はデボ女性投与群では、対照群や *Deposteron* 投与群、併用群と異なり、赤血球数及び血色素量は投与2週目より増加が停止した。リンパ球の出現率は概して高目で、特に投与当初は95%を越すマウスの出現をみた。*Deposteron* 投与群の赤血球数と血色素量は対照群と同様の増加傾向を示し、特に多血症の傾向を示したものはなかつた。併用群では *Deposteron* が0.9mg の最少併用量では、デボ女性単独投与群と同様の骨硬化が進行したが、末梢血は対照群と同様の推移を示した。

*Estrogen* 投与による組織学的変化はまず大腿骨遠位端に認められる。即ち、骨梁は肥厚し且つ互いに融合し、一見網状となり、この網目の間に取り残された骨髓腔には、多角形乃至紡垂

形の細胞から成る網状構造が目立つてくる。この部には繊細な好銀線維がわずかに認められる。又骨端部の骨内膜面より骨髓腔内へ向つて頰骨組織が増生し、骨質の沈着と相俟つて骨梁を形成しつつある所見もある。週を経るに従つて骨梁の形成はますます強くなり骨幹部に及ぶ一方、近位端からも骨梁形成が認められるに至る。骨端軟骨増生帯はその巾が狭小化し、骨梁周辺の骨芽細胞は肥大し、骨梁は太くなり、遂には骨の全長にわたり骨硬化が進行する。しかし最後迄少量ながら造血細胞は残存している。以上の骨硬化現象は *Estrogen* が骨芽細胞を活発にし、骨巨細胞を抑圧するためにおこると思われる。*Progestin* 投与群では7週間で骨硬化は完成するがデボ女性投与群では20週間以上投与を続けても、なお骨髓腔は可成り残されているものが多く、中には骨梁周辺に骨巨細胞の出現を見、骨梁縁は不規則、不鮮明となり修復過程と思われる像を呈しているものがあつた。

脾では *Estrogen* 投与後間もなく、赤脾髄中に赤芽球が目立ち、白脾髄は萎縮傾向を示してくる。*Peroxidase* 反応は赤脾髄では対照より明らかに陽性細胞が増加しており、スタンプ標本では各成熟段階の赤芽球が豊富に認められ、脾の髄外造血は赤血球系を主とするものと思われた。肝は *Kupffer* 星細胞の腫大と増生が目立ち、次いで3血球成分、特に顆粒球系の増殖が著明で、これら造血細胞は *Gilson* 鞘や中心静脈周囲、或は小葉内に存在している。所によつては結節性に増殖し肝細胞索を圧排している。鍍銀染色標本上類洞の内外共に造血細胞が認められる。脾の造血巣は生理的に存在する微弱な造血巣が増強されたものと思われる。肝の組織所見は脾と同様に造血細胞の局所発生説を裏づけるものである。脾及び肝では共に大腿骨の骨硬化にはほぼ平行して、造血能が活発化している如く思われた。併用群では *Androgen* の併用を増すと骨硬化の進行が抑制され、肝や脾でも *Estrogen* 単独投与時にみられたと同様の変化が骨硬化に対応する程度に認められた。以上の事実は *Estrogen* 投与時にみられる髄外造血の発生は、骨髓の低形成を代償するためにおこるとする説を支持するものである。

次に造血臓器の機能状態を把握するために  $Fe^{59}$  臓器摂取率測定を行なつた。対照群では大腿骨、肝及び脾の摂取率は4~12時間目に最高値に達し、以後漸減した。これに対し *Estrogen* 投与群では、大腿骨の摂取率は平坦化し、ほとんど造血が行なわれていない事を示した。又、脾は全般に高目であるが、24時間後は漸減し髄外造血の充進がうかがわれた。これに対し肝は常に高値で48時間目に至るも減少傾向は全く認められなかつた。組織学的に赤血球系の造血が微々たる程度にしか認められなかつた事と併せ考えると、肝の  $Fe^{59}$  摂取率の高値は組織鉄の影響を強く反映したものと思われる。

*Deposteron* 投与群では骨硬化現象は全く認められず、たゞ骨端軟骨部において軟骨柱の排列に乱れが認められたに過ぎなかつた。肝及び脾には見るべき変化を認めなかつた。

以上、性ホルモンは造血臓器に著明な影響を及ぼし、特に *Estrogen* はマウスの骨髓に骨硬化をおこし、一方、肝及び脾に著しい髄外造血をおこす事が認められた。

## 審 査 結 果 の 要 旨

Androgen が造血機能、特に赤血球系の造血に対して促進的に、Estrogen が逆に抑制的に作用している事は、実験的及び臨床的諸事実より既に予想されているところである。しかしこれら性ホルモンが造血臓器に具体的にどのような影響を及ぼしているかは未だ詳かでない。そこで著者は骨髓が Estrogen に最も反応しやすいといわれるマウスを用いて、この点を追求した。

生後3週のdd系雌マウスに性ホルモンを筋注した。Estrogen は  $\beta$ -Estradiol benzoate を毎週 0.3 mg、或は depo-Estradiol cyclopentylpropionate を3週毎に 0.3 mg 投与し、Androgen は Deposteron (Testosterone undecanoate, T valerianate 及び T acetate の合剤) を3週毎に 0.9 mg、或は 9.0 mg 投与した。又一部のマウスではこれら両性ホルモンの併用投与を行なった。

これら処置マウスについて、経過に伴う体重、末梢血液像、脾重量及び造血臓器の組織像の変化を追求する一方、 $\beta$ -Estradiol benzoate を8週間投与した群について、大腿骨、肝及び脾の  $\text{Fe}^{59}$  摂取率を測定した。

その結果、Estrogen 投与群では、体重の増加は停止し、脾の重量は対照群や Androgen 投与群に比し著明に増加し、生後 10 週目には対照の3倍以上に達した。赤血球数及び血色素量の成長に伴う増加は停止し、リンパ球の出現率は特に投与当初に上昇した。Androgen 投与群では、これらの値は対照群とほぼ同様に推移した。

Estrogen 投与による組織学的変化は、大腿骨ではまず遠位端に認められた。即ち、骨芽細胞が活発化し、骨梁は肥厚し且つ互いに融合し、一見網状となり、この網目の間に取り残された骨髓腔では血液細胞は次第にまばらとなり、多角形乃至紡錘形の細胞から成る網状構造が目立つてくる。週を経るに従いこのような変化は骨の全長に及び、骨硬化が完成する。脾では赤脾髄中に3血球成分、特に赤芽球系が目立ち、白脾髄は萎縮傾向を示すものが多く、又、肝では Glisson 鞘や中心静脈周囲に特に顆粒球系の増殖が著明であつた。脾及び肝の組織所見は造血細胞の局所発生説を支持するものである。又、これらの造血巣は大腿骨の骨硬化の程度には平行して活発化している如く思われた。この点、髓外造血の発生は骨髓の低形成を代償するためにおこるとする説を支持するものである。一方  $\text{Fe}^{59}$  臓器摂取率測定によつても、大腿骨の造血能は Estrogen 投与により低下し、肝及び脾では逆に強化されることが明らかにされた。

Androgen 単独投与群では組織学的に著変は認められなかつたが、併用群では Androgen の併用量を増すと、骨硬化の進行が抑制された。

以上、性ホルモンはマウスの造血臓器に著明な影響を及ぼし、特に Estrogen は骨髓に骨硬化をおこす一方、肝及び脾に著しい髓外造血をおこすことを具体的に明らかにした点で、本論文は学位に値するものと認められる。